

COLLAGENASE INHIBITOR**Publication number:** JP11079970**Publication date:** 1999-03-23**Inventor:** SUZUKI YUMIKO; OTA MASAHIRO**Applicant:** SHISEIDO CO LTD**Classification:**

- International: A61K8/96; A61K8/00; A61K8/97; A61K36/00;
 A61K36/53; A61P17/00; A61P43/00; A61Q1/00;
 A61Q1/12; A61Q19/00; A61Q19/08; A61K8/96;
 A61K8/00; A61K36/00; A61K36/185; A61P17/00;
 A61P43/00; A61Q1/00; A61Q1/12; A61Q19/00;
 A61Q19/08; (IPC1-7): A61K7/48; A61K7/00; A61K35/78

- European:**Application number:** JP19970254299 19970903**Priority number(s):** JP19970254299 19970903

Report a data error here

Abstract of JP11079970

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject collagenase inhibitor that has excellent skin-aging inhibition and skin-improving action with high safety by formulating a specific plant extract thereto.

SOLUTION: The objective inhibiting agent is obtained by formulating an extracts of thyme (*Thymus vulgaris* L.) and of creeping thyme (*Thymus serpyllum* L.), preferably in an amount of 0.001-10.0 wt.% as a dry basis. These extracts are obtained by soaking the whole body of the plants in an extraction solvent (preferably methanol) or by extracting under reflux with heat, then filtering followed by concentration of the filtrate. This inhibitor may be combined, when necessary, with a whitening agent, a moisturizer, an antioxidant, an oily component, an ultraviolet absorber, colorants, aqueous components, water, a variety of skin nutrients. This inhibitor is prepared into conventional external preparations for skin as an ointment, cream, milk, lotion, pack, bath medicine and the like.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-79970

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月23日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 7/48		A 6 1 K 7/48	
7/00		7/00	K
			W
35/78	ADA	35/78	ADAQ
	AED		AED

審査請求 未請求 請求項の数3 FD (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平9-254299

(22) 出願日 平成9年(1997) 9月3日

(71) 出願人 000001959

株式会社資生堂
東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72) 発明者 鈴木 裕美子
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72) 発明者 大田 正弘
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(74) 代理人 弁理士 館野 千恵子

(54) 【発明の名称】 コラゲナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 皮膚の老化に大きな影響を与えるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP1) の活性阻害効果を有し、皮膚の老化を防止することのできるコラゲナーゼ阻害剤を提供する。

【解決手段】 タチジャコウソウ (学名: *Thymus vulgaris* L.) やイブキジャコウソウ (学名: *Thymus serpyllum* L.) のようなシソ科タイム属植物の抽出物を有効成分として配合する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 シソ科タイム属植物の抽出物を有効成分として配合することを特徴とするコラゲナーゼ阻害剤。

【請求項2】 シソ科タイム属植物がタチジャコウソウ(学名: *Thymus vulgaris* L.)である請求項1記載のコラゲナーゼ阻害剤。

【請求項3】 シソ科タイム属植物がイブキジャコウソウ(学名: *Thymus serpyllum* L.)である請求項1記載のコラゲナーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】本発明はコラゲナーゼ阻害剤に関し、さらに詳しくは、皮膚の老化に大きな影響を与えるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP1)の活性阻害効果を有し、皮膚の老化を防止することのできるコラゲナーゼ阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】皮膚の老化に伴う変化、即ち、シワ、くすみ、きめの消失、弾力性の低下等に、従来より紫外線が大きく関与していることが知られている。これらの変化をミクロ的に見れば、コラーゲン、エラスチン等の真皮マトリックス成分の減少、変性が起こっている。近年研究が進み、この変化を誘導する因子として、特にマトリックス系プロテアーゼの関与が指摘されてきている。マトリックス系プロテアーゼの中でも、MMP1は、皮膚の真皮マトリックスの主な構成成分であるタイプI IIIコラーゲンを分解する酵素として知られるが、その発現は紫外線の照射により大きく増加し、紫外線によるコラーゲンの減少変性の原因の一つとなり、皮膚のシワの形成等の大きな要因の一つであると考えられる。このようにMMP1活性の阻害はコラーゲンを保護し、皮膚の老化を防ぐうえで重要である。ところが、従来の抗老化薬剤には、線維芽細胞を活性化し、コラーゲンの産生量を増加させる機序を持ったものは多く認められるが、MMP1活性の阻害に着目したものは存在していない。そこで、我々は、より効果的な抗老化薬剤の開発をめざして、MMP1の阻害作用を有するコラゲナーゼ阻害剤の開発を行った。したがって、本発明の目的は、皮膚の老化の予防や改善作用に優れ、かつ安全性の高いコラゲナーゼ阻害剤を提供することにある。

【0003】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、これらの問題を解決するため、広く種々の物質についてMMP1活性阻害効果を検討した結果、シソ科タイム属植物の抽出物が優れたMMP1活性阻害性を有していることを見出し、本発明を完成した。

【0004】すなわち本発明は、シソ科タイム属植物の抽出物を有効成分として配合することを特徴とするコラゲナーゼ阻害剤である。

【0005】以下、本発明の構成について詳述する。本発明に用いられるシソ科タイム属植物としては、タチジャコウソウ(学名: *Thymus vulgaris* L.)、イブキジャコウソウ(学名: *Thymus serpyllum* L.)等が挙げられる。シソ科タイム属植物の抽出物については、フケ防止作用、抗酸化作用、美白作用等を有することがすでに知られている(特開昭59-88412号公報、特開昭61-24522号公報、特開昭61-27910号公報、特開平4-18026号公報、特開平6-199647号公報、特開平7-61915号公報、特開平8-59453号公報等)。また、皮膚老化に伴って生じる荒れ肌、乾燥肌の改善に、タチジャコウソウとメソエリスリトールを配合した化粧料が有効であることが知られている(特開平8-109122号公報)。しかしながら、シソ科タイム属植物の抽出物がMMP1活性阻害作用を有していることは知られておらず、今回本発明者らはじめて見出したものである。

【0006】本発明に用いられるシソ科タイム属植物の抽出物は、植物全草を抽出溶媒と共に浸漬または加熱還流した後、濾過し、濃縮して得られる。本発明に用いられる抽出溶媒は、通常抽出に用いられる溶媒であれば何でもよく、特にメタノール、エタノール等のアルコール類、含水アルコール類、アセトン、酢酸エチルエステル、1,3-ブチレングリコール等の有機溶媒を単独あるいは組み合わせて用いることができる。

【0007】本発明のコラゲナーゼ阻害剤は主として外用剤として用いられ、その場合のタイム属植物の抽出物の配合量は、外用剤全量中、乾燥物として0.0001~20.0重量%、好ましくは0.001~10.0重量%である。0.0001重量%未満であると、本発明でいう効果が十分に発揮されず、20.0重量%を超えると製剤化が難しいので好ましくない。また、10.0重量%以上配合してもさほど大きな効果の向上はみられない。

【0008】また、本発明のコラゲナーゼ阻害剤には、上記必須成分以外に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色剤、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0009】その他、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ペラパミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、カリンの果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の他の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノー

ス、ショ糖、トレハロース等の糖類なども適宜配合することができる。

【0010】本発明のコラゲナーゼ阻害剤は、例えば軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等、従来皮膚外用剤に用いるものであればいずれでもよく、剤型は特に問わない。

【0011】

【実施例】次に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。配合量は重量%である。実施例に先立ち、本発明の植物抽出物のMMP1活性阻害効果に関する試験方法とその結果について説明する。

【0012】1. 試料の調製

(1) タチジャコウソウ抽出液

タチジャコウソウの全草50gを、室温で1週間エタノールに浸漬し、抽出液を濃縮し、エタノール抽出物1.5gを得た。この抽出物をDMSOに2%溶かし、この溶液を希釈して濃度を調整し、これを用いて以下の実験を行った。

【0013】(2) イブキジャコウソウ抽出液

イブキジャコウソウの全草50gを、室温で1週間エタノールに浸漬し、抽出液を濃縮し、エタノール抽出物1.5gを得た。この抽出物をDMSOに2%溶かし、この溶液を希釈して濃度を調整し、これを用いて以下の実験を行った。

【0014】2. 試験方法およびその結果

試料	濃度(%)	MMP1阻害率(%)
タチジャコウソウエキス	0.001	10
タチジャコウソウエキス	0.01	40
イブキジャコウソウエキス	0.001	45
イブキジャコウソウエキス	0.01	100
EDTA	0.005	0
EDTA	0.05	89

【0016】表1より明らかなように、タチジャコウソウ抽出物およびイブキジャコウソウ抽出物のMMP1阻害効果は、EDTAのMMP1阻害効果より強いもので

実施例1 クリーム

(処方)

ステアリン酸	5.0	重量%
ステアリルアルコール	4.0	
イソプロピルミリステート	18.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0	
プロピレングリコール	10.0	
タチジャコウソウ		
1,3-ブチレングリコール50%水溶液抽出物	0.01	
苛性カリ	0.2	

①MMP1活性阻害効果の測定

被験物質をジメチルスルホキシドに溶解し、2重量%溶液とし、測定用緩衝液(0.4M NaCl, 10mM CaCl₂を含むpH7.4の0.1Mトリス)で50倍又は500倍に希釈した。MMP1(酵素)としてはヒト由来細胞より抽出したもの(ヤガイ製)を用い、基質としてはフルオレッセンイソチアネートで標識されたI型コラーゲン(ヤガイ製)を用いた。被験物質を含む希釈液50μlと一定量の酵素(0.3unit~0.5unit/ml)を含んだ酵素溶液100μl、そして基質溶液(1mg/ml)50μlを合わせ、一定時間(2~4時間)37℃でインキュベートした後、エタノール溶液を加えることにより、未反応のコラーゲンを沈殿させ、上清に残った分解したコラーゲンの蛍光強度を測定し、I型コラーゲンの分解率を求めた。被験物質を含んでいない反応系でのコラーゲン分解率に対する、被験物質を含んだ系での分解率の割合より、被験物質の活性阻害率を測定した(酵素1unitは1分間に1μgのコラーゲンを分解する酵素量)。その結果を表1に示す。また参考例として、MMP阻害作用がよく知られている物質であるエチレンジアミン四酢酸(EDTA)についても、上記と同様の試験を行った。その結果を併せて表1に記す。

【0015】

【表1】

あった。以下に、種々の剤型の本発明によるコラゲナーゼ阻害剤の処方例を実施例として説明する。

【0017】

亜硫酸水素ナトリウム

防腐剤

香料

イオン交換水

0.01

適量

適量

残余

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールとタチジャコウソウ1,3-ブチレングリコール50%水溶液抽出物と苛性カリを加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってから

しばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0018】

実施例2 クリーム

(処方)

ステアリン酸

2.0 重量%

ステアリルアルコール

7.0

水添ラノリン

2.0

スクワラン

5.0

2-オクチルドデシルアルコール

6.0

ポリオキシエチレン(25モル)

セチルアルコールエーテル

3.0

グリセリンモノステアリン酸エステル

2.0

プロピレングリコール

5.0

イブキジャコウソウエタノール抽出物

0.05

亜硫酸水素ナトリウム

0.03

エチルパラベン

0.3

香料

適量

イオン交換水

残余

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0019】実施例3 クリーム

(処方)

固形パラフィン

5.0 重量%

ミツロウ

10.0

ワセリン

15.0

流動パラフィン

41.0

グリセリンモノステアリン酸エステル

2.0

ポリオキシエチレン(20モル)

ソルビタンモノラウリン酸エステル

2.0

石けん粉末

0.1

硼砂

0.2

タチジャコウソウアセトン抽出物

0.05

タチジャコウソウエタノール抽出物

0.05

亜硫酸水素ナトリウム

0.03

エチルパラベン

0.3

香料

適量

イオン交換水

残余

(製法) イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0020】

実施例4 乳液

(処方)

ステアリン酸

2.5 重量%

セチルアルコール

1.5

ワセリン

5.0

流動パラフィン

10.0

ポリオキシエチレン(10モル)

モノオレイン酸エステル

2.0

ポリエチレングリコール1500

3.0

トリエタノールアミン

1.0

カルボキシビニルポリマー	0.05
(商品名: カーボボール941, B.F. Goodrich Chemical company)	
イブキジャコウソウ酢酸エチルエステル抽出物	0.01
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0021】実施例5 乳液

(処方)

マイクロクリスタリンワックス	1.0	重量%
密ロウ	2.0	
ラノリン	20.0	
流動パラフィン	10.0	
スクワラン	5.0	
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0	

実施例6 ゼリー

(処方)

95%エチルアルコール	10.0	重量%
ジプロピレングリコール	15.0	
ポリオキシエチレン(50モル)		
オレイルアルコールエーテル	2.0	
カルボキシビニルポリマー	1.0	
(商品名: カーボボール940, B.F. Goodrich Chemical company)		
苛性ソーダ	0.15	
L-アルギニン	0.1	
イブキジャコウソウ50%エタノール水溶液抽出物	7.0	
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン		
スルホン酸ナトリウム	0.05	
エチレンジアミンテトラアセテート・3ナトリウム・2水	0.05	
メチルパラベン	0.2	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にカーボボール940を均一に溶解し、一方、95%エタノールにイブキジャコウソウ50%エタノール水溶液抽出物、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に

ポリオキシエチレン(20モル)

ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0
プロピレングリコール	7.0
タチジャコウソウアセトン抽出物	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0022】

添加する。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。

【0023】

実施例7 美容液

(処方)

(A相)

エチルアルコール(95%)	10.0	重量%
ポリオキシエチレン(20モル)		
オクチルドデカノール	1.0	

パントテニールエチルエーテル	0.1
タチジャコウソウメタノール抽出物	1.5
メチルパラベン	0.15
(B相)	
水酸化カリウム	0.1
(C相)	
グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.2
(商品名: カーボボール940, B.F. Goodrich Chemical company)	

精製水 残余

(製法) A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化する。次いでB相を加えたのち充填を行う。 【0024】

実施例8 パック

(処方)

(A相)

ジプロピレングリコール	5.0 重量%
ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	5.0

(B相)

イブキジャコウソウメタノール抽出物	0.01
オリーブ油	5.0
酢酸トコフェロール	0.2
エチルパラベン	0.2
香料	0.2

(C相)

亜硫酸水素ナトリウム	0.03
ポリビニルアルコール	13.0
(ケン化度90、重合度2,000)	
エタノール	7.0

精製水

残余

(製法) A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加えたのち充填を行う。

【0025】実施例9 固形ファンデーション

(処方)

タルク	43.1 重量%
カオリン	15.0
セリサイト	10.0
亜鉛華	7.0
二酸化チタン	3.8
黄色酸化鉄	2.9
黒色酸化鉄	0.2
スクワラン	8.0

イソステアリン酸	4.0
モノオレイン酸POEソルビタン	3.0
オクタン酸イソセチル	2.0
タチジャコウソウエタノール抽出物	1.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) タルク〜黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン〜オクタン酸イソセチルの油性成分、タチジャコウソウエタノール抽出物、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

【0026】

実施例10 乳化型ファンデーション(クリームタイプ)

(処方)

(粉体部)

二酸化チタン	10.3 重量%
セリサイト	5.4
カオリン	3.0

黄色酸化鉄	0.8
ベンガラ	0.3
黒色酸化鉄	0.2
(油相)	
デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
流動パラフィン	4.5
ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0
(水相)	
精製水	50.0
1,3-ブチレングルコール	4.5
タチジャコウソウエタノール抽出物	1.5
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) 水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

【0027】

【発明の効果】以上説明したように、本発明のコラゲナ

ーゼ阻害剤は、優れたMMP1活性阻害効果を有しており、MMP1によるコラーゲンの分解を防止して、弾力のある、シワやたるみのない皮膚を維持することができ、皮膚の老化を防止し、若々しい肌の状態を維持することのできるものである。